益生菌对 Toll 样受体–核转录因子–κB 信号通路调控作用的研究进展

聂　炼　张爱忠*　姜　宁　杨卓妮娜

（黑龙江八一农垦大学动物科技学院，大庆 163319）

摘　要：Toll 样受体（Toll-like receptor,TLR）是宿主细胞识别各种致病微生物的主要模式识别受体，核转录因子–κB（nuclear factor-κB,NF-κB）是 TLR 下游信号通路中的枢纽，TLR-NF-κB 信号通路几乎存在于所有细胞中。当细胞受到刺激时会激发 TLR-NF-κB 信号通路，进而引起炎症、免疫和许多病理反应。益生菌具有提高免疫力、丰富肠道有益菌和抑制肠道疾病炎性因子产生的作用，一些特定的益生菌可以调控 TLR-NF-κB 信号通路进而调节炎性因子的表达，改善肠道黏膜炎症。文中主要综述了 TLR 和 NF-κB 的主要结构功能、TLR-NF-κB 信号通路以及益生菌对 TLR-NF-κB 信号通路的调控作用，为进一步研究益生菌在宿主机体内的作用提供新的思路。

关键词：Toll 样受体；核转录因子–κB；Toll 样受体–核转录因子–κB 信号通路；益生菌；炎性因子

中图分类号：S816　　文献标识码：A　　文章编号：1006-267X（2018）00-0000-00

Toll 样受体（Toll-like receptor,TLR）是重要的模式识别受体（pattern recognition receptors,PRRs），可以识别病原相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns,PAMPs），进而引发下游通路，调控细胞因子、炎症因子等的转录表达[1]。核转录因子–κB（nuclear factor-κB,NF-κB）广泛存在动物体所有细胞中，是连接固有免疫和适应性免疫的桥梁[2]。未活化状态下 NF-κB 与 NF-κB 的抑制蛋白（inhibitor kappa B,IκB）结合处于休眠状态，当受到上游信号的刺激时会快速响应，进而启动免疫应答。大多数研究结果表明，在患有炎症疾病的人类和动物体内，NF-κB 处于过度活化状态，使炎症反应加重危害健康。益生菌以其强大的益生作用广泛的应用于人和动物中，不仅可以增强机体免疫力、促进胃肠道消化和调节肠道菌群平衡，近年的研究结果表明益生菌还可以预防治疗溃疡性结肠炎、结肠癌等炎症疾病[3]。益生菌治疗炎症疾病涉及到的信号通路主要是 TLR-NF-κB 信号通路，通过下调 TLR，抑制 IκB 的降解使 NF-κB 处于休眠状态达到减缓炎症反应的效果。因此，深入了解 TLR-NF-κB 信号通路的发生机理以及益生菌对其的调控机制对临床疾病的防治有着非常重要的指导意义。

收稿日期：2018-04-17

基金项目：国家自然科学基金项目（31472120）；黑龙江八一农垦大学研究生创新基金（YJSCX2017-Y21）；黑龙江省农垦总局重点研发项目（HNK135-04-03）资助

作者简介：聂　炼（1992—），男，山西大同人，硕士研究生，从事动物营养与饲料科学研究。E-mail: 517121271@qq.com

*通信作者：张爱忠，教授，博士生导师，E-mail: aizhzhang@sina.com

1　TLR

1.1　结构与分类

TLR 是一种可以特异性识别病原微生物的细胞表面模式识别受体，它的结构决定了其独特的功能。TLR 属于横跨细胞膜的 I 型跨膜蛋白，主要由胞外区、跨膜区和胞内区组成。其中胞内区是 TLR 的核心区域，它可以引起下游信号级联反应，激发其他信号通路的产生[4]。

TLR 种类众多，其中人体中发现 11 种 TLR（TLR1～TLR11），在鼠中发现 13 种（TLR1～TLR13）。有报道称在鸡中也发现 10 种 TLR，其中 chTLR1LA、chTLR1LB 和 chTLR15 是鸡特有的[5]。目前研究较为深刻的有 TLR2、TLR4、TLR5 和 TLR9。TLR 在免疫系统中具有非常重要的作用，在树突状细胞、淋巴细胞、巨噬细胞和上皮细胞均有表达。

1.2　TLR 的配体

TLR 可以特异性地识别病原微生物，通过其独特的跨膜结构，将信号传递到细胞中，引起其他级联反应，导致 NF-κB 等诱导因子的转化，从而启动固有免疫和获得性免疫。TLR 可以识别很多配体，其中 TLR1 可以识别细菌、真菌细胞细胞壁部分；TLR2、TLR6 可以识别损伤组织的双链 RNA、脂蛋白、脂多糖、脂磷壁酸等；TLR3 识别病毒双链 RNA；TLR4 可以识别脂多糖、防御素、纤维蛋白等；TLR5 可以识别细菌鞭毛蛋白；TLR7 可以识别单链 RNA；TLR9 可以识别 DNA 中非甲基化胞苷-磷酸盐-鸟苷（CpG）[6]。TLR 可以识别的配体如图 1 所示。

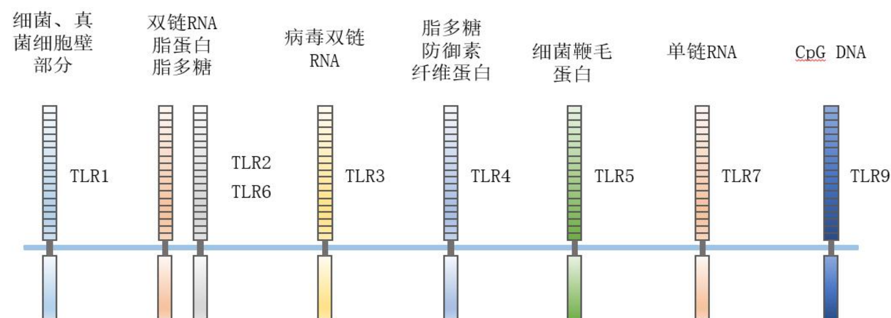


图 1　外来抗原微生物的不同细胞表面配体与 TLR 家族关系示意图

Fig.1　Schematic diagram of the relationship between different cell surface ligand of foreign antigen microorganism and TLR family[6]

2　NF-κB

2.1　生物学特性

NF-κB 是一种几乎存在于所有细胞中的反转录因子，一般情况下与 NF-κB 的抑制蛋白 IκB 结合处于休眠状态。在癌症和免疫学中，NF-κB 占有非常重要的角色，尤其是对免疫调节的作用。NF-κB 家族有 5 个相关

的转录因子，分别是 p50、p52、p65、RelB 和 c-Rel，这些转录因子可以相互组合形成同源或者异源二聚体。NF-κB 家族共同具有 1 个 N–末端 DNA 结合域，也称 Rel 同源域（Rel homology domain,RHD），RHD 可与多个靶基因结合来调节基因表达[7]。NF-κB 可以调节包括白细胞介素（*IL*）-6、*IL*-8 和肿瘤坏死因子（*TNF*）-α 等 400 多种基因的表达，所以 NF-κB 经常被称为控制基因表达的开关。

2.2 在免疫系统中的作用

在免疫系统中，NF-κB 可以影响免疫器官的形成，其中黏附分子、细胞因子、器官趋化因子都会受到 NF-κB 的调控。在敲除 *RelB* 的小鼠中，脾脏的发育受到影响产生缺陷，而在敲除 *RelB*、*p*52 的小鼠中，白髓区与红髓区之间的巨噬细胞也处于混乱状态[8]。NF-κB 还可以参与造血细胞的增殖、分化和凋亡。有报道称，在缺失 *p*50 和 *p*65 的小鼠中出现了粒细胞增多症影响细胞增殖；NF-κB 在获得性免疫中占有重要角色，在敲除 *p*65 的试验中，小鼠的 B 细胞、T 细胞增殖、活化被抑制；此外，NF-κB 会影响 CD86 和 CD80 的激活，$CD8^+$ T 细胞也会涉及到 NF-κB 的参与[9]。

2.3 介导的炎症反应

当机体正常生理功能受到威胁时会产生一种自我保护的方式，即炎症反应。炎症反应会对机体健康产生非常不利的影响，例如溃疡性结肠炎、癌症等，而大量研究表明，这些炎症反应均与 NF-κB 有关。NF-κB 介导的炎症反应主要分为 3 个阶段，分别为潜伏阶段、诱导阶段和消退阶段。1）潜伏阶段：在受到 NF-κB 活化之前，与炎症刺激相关的细胞因子、与细胞增殖凋亡相关的基因和一些病毒基因表达量非常低，称为“基础水平”，这些处于潜伏阶段的基因在受到 NF-κB 诱导之后会迅速表达。在潜伏阶段中，NF-κB 家族中的 *Rel* 基因都会进行表达，p50 会和 p65 形成异二聚体，并且与 NF-κB 的抑制物 IκB 相结合[10]。除此之外，p50 自身形成二聚体 p50-p50 会游离在细胞中与其他调节因子作用保持下游基因的沉默，*RelB* 和 *c-Rel* 也会有表达。但是由于这些家族基因都需要 NF-κB 的诱导，所以在潜伏期中表达量非常低[11]。2）诱导阶段：诱导 NF-κB 活化的诱导物主要有促炎因子、肿瘤坏死因子和一些抗原，这些诱导物会与细胞表面或细胞内的识别受体相结合，引起级联反应，进而活化 IκB 激酶（IKK）复合物。IKKα、IKKβ和 IKKγ是这类复合物的主要存在形式，其中 IKKβ将 IκB 磷酸化，IκB 进一步被蛋白酶降解。一般情况下 IκB 与 p65-p50 异二聚体相结合，在 IκB 被降解后，p65-p50 异二聚体进入细胞核与下游基因上的特定位点结合并调控基因转录表达[12]。3) 消退阶段：随着炎症反应的持续，促炎因子的浓度降低，IκB 的降解也变得缓慢，NF-κB 的表达会持续减少，进而降低炎症反应[13]。

3 益生菌对 TLR-NF-κB 信号通路的调节

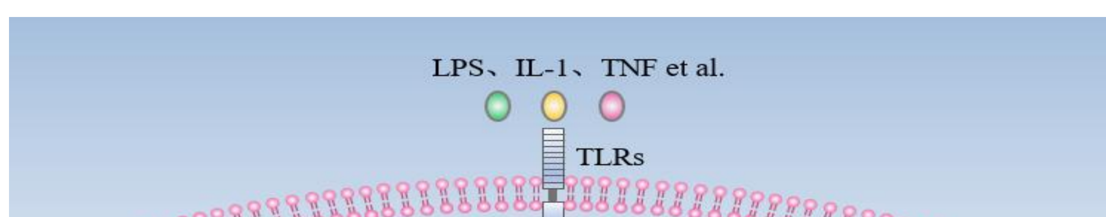
3.1 TLR-NF-κB 信号传导通路

TLR 作为一种 PRRs 可以识别不同的外来微生物，进而启动非常复杂的细胞内信号转导通路。这些信号

网络涉及到的接头蛋白和蛋白酶激酶主要包括 p38 丝裂原活化蛋白激酶酶、c-Jun 氨基末端激酶、活化蛋白以及 NF-κB[14]。由于对 TLR2 以及 TLR4 的研究深入，TLR-NF-κB 信号通路也得到了较为充分的认识。目前大量研究证实 NF-κB 是 TLR 信号传递的主要环节，大量基因的表达都会受到 TLR 诱导的 NF-κB 通路的激活。在细胞中，NF-κB 的 RHD 一般与其抑制因子 IκB 结合而处于休眠状态，当 PAMPs 刺激 TLR 的 TIR 区域，TLR 产生反应并将信号传递到 NF-κB 通路，NF-κb 与 IκB 迅速分开，NF-κB 进入细胞核，在细胞核内与相关 DNA 序列结合，进而对下游细胞因子或靶基因进行调节。有趣的是，不同的 TLR 激活 TLR-NF-κB 信号通路的途径不同，目前普遍认为的 2 条途径分别是髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88,MyD88）依赖途径和 MyD88 非依赖途径[15]。TLR-NF-κB 信号通路如图 2 所示。

MyD88 依赖途径：在细胞间，脂多糖、IL-1 和 TNF 等炎症因子与 TLR4 相结合，TLR4 将信号传递到细胞内，TLR4 的 TIR 区与 MyD88 的羧基端结合，并且 MyD88 的氨基端与 IL-1 受体相关激酶的氨基端结合，进而激活白细胞介素受体相关激酶（IRAK）自身的磷酸化，获得的 IRAK1、IRAK2、IRAK4 和 IRAK6 激活下游通路。其中 IRAK1、IRAK2 和 IRAK4 激活肿瘤坏死因子受体，IRAK6 激活 NF-κB 抑制物的激酶（inhibitor of NF-κB kinase,IKK）复合物，IKK 复合物使 IκB 磷酸化，IκB 被泛素连接酶泛素化而降解，进而使原本与 IκB 相结合的 NF-κB 从休眠状态激活，NF-κB 进入细胞核调控相关基因的转录表达。

MyD88 非依赖途径：是指在信号传递过程中不经过 MyD88 作用，而通过信号传导中间体 TLR 衔接分子（Toll-like receptor adapter molecule,TICAM）1 和 TICAM2 激活干扰素调控因子，干扰素调控因子经活化后进入细胞核内启动 I 型干扰素基因的表达。Toll 作用蛋白（Toll-interacting protein,TOLLIP）可以抑制 TLR 信号传递，阻止蛋白激酶的磷酸化，进而阻断 MyD88 依赖性信号传递途径[16]。Fu 等[17]用脂多糖刺激奶牛子宫内膜上皮细胞，最后结果表明 *TLR*4、转录因子和细胞因子显著上调，除此之外，*TOLLIP* mRNA 水平也显著上调，说明脂多糖既激活了 TLR4 引导的 MyD88 依赖性途径也激活了 MyD88 非依赖性途径。Hou 等[18]研究表明脂多糖可以刺激敲除 *MyD*88 的细胞编码干扰素诱导基因的转录表达，直接通过干扰素调节因子 3 与 NF-κB 相结合来产生作用而不通过 MyD88 依赖途径。



LPS：脂多糖 lipopolysaccharides；IL-1：白细胞介素–1 interleukin-1；TNF：肿瘤坏死因子 tumor necrosis factor：TLR：Toll 样受体 Toll-like receptor；MyD88：髓样分化因子 88 myeloid differentiation primary response protein 88；IRAK6：白细胞介素–6 受体相关激酶 interleukin-6 receptor-associated kinase；IKK：核转录因子–κB 抑制物激酶 inhibitor of nuclear factor-κB kinase；IκB：核转录因子–κB 抑制蛋白 inhibitor of nuclear factor-κB；NF-κB：核转录因子–κB nuclear factor-κB；TRIF：β干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 TIR-domain-containing adaptor inducing interferon-β；TBK1：箱式结合激酶 1 tank-binding kinase 1；IRF3：干扰素调节因子–3 interferon regulatory factor-3。

图 2　TLR-NF-κB 信号转导通路

Fig.2　TLR-NF-κB signal transduction pathway

3.2　益生菌对 TLR-NF-κB 信号通路的调节机制

益生菌作为饲料添加剂在畜牧业中有非常广泛的应用。在动物饲粮中添加益生菌可以实现有益菌在胃肠道中的定植、促进肠道黏膜和肠道免疫系统的发育、维护肠道黏膜结构的完整性、提高肠道菌群丰度、并且可通过多种方式维持肠道免疫平衡，对动物的健康生长、生产有非常积极的作用。除此之外，有大量研究表明益生菌可以通过抑制 TLR-NF-κB 信号通路的激活来改善肠道黏膜炎症，达到控制疾病的目的。

在无刺激条件下，细胞质中 NF-κB 与 IκB 结合在一起而处于休眠状态，当炎性因子刺激 TLR，进而通过 MyD88 依赖途径激活 NF-κB 信号途径，IκB 会被激酶磷酸化，经过泛素化而降解。当 NF-κB 与 IκB 分开后，会迅速进入细胞核内，与核内特定 DNA 特殊位点相结合，来启动与炎性反应相关基因的转录，最终产生炎症反应，危害动物体健康。研究发现，一些益生菌活菌体、死菌体及其胞外代谢物对动物体炎症反应有一定的改善作用[19]。当摄入益生菌时，益生菌可以对 TLR-NF-κB 信号通路进行干预，抑制 *TLR* 的表达，调控 IκB 的磷酸化和泛素化，抑制 IκB 的降解，阻止 NF-κB 进入细胞核，进而阻止 NF-κB 对下游因子的调控。益生菌也可以通过过氧化物酶体增殖物激活受体γ（PPARγ）依赖的信号通路将 NF-κB 亚基 p65 从细胞核中输导

出来从而限制 NF-κB 通路，有效阻止肠炎的产生，改善胃肠道免疫环境[20]。目前关于益生菌对 TLR-NF-κB 信号通路的具体调控机制不甚清晰，进一步研究其调控机理对于益生菌在人和动物中的应用有非常重要的意义。

4　益生菌对不同细胞 TLR-NF-κB 信号通路的影响

4.1　对巨噬细胞 TLR-NF-κB 信号通路的影响

巨噬细胞是抗原呈递细胞中的一种，在机体免疫调节中起着非常重要的作用。一些益生菌分泌的可溶性因子可以通过调节巨噬细胞的 TLR-NF-κB 信号通路来调节炎症反应，避免机体组织损伤。Jang 等[21]用脂多糖诱导巨噬细胞，通过乳酸杆菌 G-101 处理后可以降低巨噬细胞 TNF-α、IL-6 以及 IL-1β的分泌量，进而减缓炎症反应。Matsumoto 等[22]研究发现干酪乳酸杆菌可以下调了 NF-κB 的活性，抑制处于炎症状态的巨噬细胞对 IL-6 的分泌。除此之外，还有研究表明一些益生菌可以刺激巨噬细胞产生炎症反应，例如屎肠球菌可以刺激巨噬细胞产生 IL-6 和 IL-10，而干酪乳酸杆菌可以诱导巨噬细胞产生 IL-12[23]。

4.2　对上皮细胞 TLR-NF-κB 信号通路的影响

TLR-NF-κB 信号通路是益生菌与不同上皮细胞作用的中枢，益生菌或其分泌物可以通过降低 NF-κB 的活性或者抑制 IκB 的降解来调控上皮细胞的炎症反应。Wang 等[24]报道，植物乳杆菌可以抑制 IκB 的降解来减轻肿瘤坏死因子引发的炎症反应。Sokol 等[25]研究发现，普拉梭菌 DSM17677 能够抑制 IL-1β引起的 NF-κB 活性，唾液链球菌也可抑制 TLR-NF-κB 信号通路的发生，下调 IL-8 的分泌来防止炎症反应。刘明超[26]研究发现用大肠杆菌感染奶牛子宫内膜上皮细胞会上调 NF-κB_2 和 p65 的总蛋白表达，而通过鼠李糖乳杆菌 GR-1 预处理细胞抑制了这两类蛋白的表达，说明鼠李糖乳杆菌 GR-1 能够通过衰减 MyD88 依赖性和非依赖性信号传递途径的信号传导，加强 NOD 样受体（NLR）和 TLR 之间的相互作用，进而减少炎症细胞因子 IL-1、IL-18、TNF-α和 IL-6 等的释放，从而抑制大肠杆菌诱导的奶牛子宫内膜上皮细胞炎症反应。Mihai 等[27]用乳酸杆菌处理猪肠上皮细胞，最后发现用乳酸杆菌处理的猪肠上皮细胞比未用乳酸杆菌处理的 *IL*-6、*IL*-8 表达量低，而 IL-6、IL-8 是由 TLR4 介导经 TLR-NF-κB 信号通路产生的炎性因子，说明乳酸杆菌可以抑制 TLR-NF-κB 信号通路的传递。徐敏等[28]通过建立结肠炎小鼠模型，观察小鼠各种免疫指标来研究 3 株益生菌对溃疡性结肠炎小鼠的影响，试验结果发现人工模型结肠炎小鼠肠组织中的 NF-κB p65 蛋白表达量相对较高，说明已经引起小鼠结肠炎症状。而通过益生菌治疗以后 NF-κB p65 蛋白表达量显著降低，*IκB* 表达量显著升高，进一步说明益生菌可以通过抑制 TLR-NF-κB 信号通路来降低小鼠机体炎症。Zhang 等[29]在研究鼠李糖乳杆菌 LGG 时发现乳酸菌可以通过降低 IκB 的降解速率来抑制 TLR-NF-κB 信号通路，使 NF-κB 进入细胞核减少从而导致 *IL*-8 表达水平下降。Lee 等[30]用葡萄糖硫酸钠（DSS）来刺激小鼠使小鼠产生炎症反应，经过检测植物乳杆菌 HY115 和短乳杆菌 HY7401 可以起到抗炎症的作用。在小鼠体内 DSS 可以刺激 IKK 复合物，使 IκB 降

解与 NF-κB 分开，这时 NF-κB 迅速进入细胞核调控炎性因子 mRNA 的表达，使小鼠产生炎症反应。而试验证明植物乳杆菌 HY115 和短乳杆菌 HY7401 可以通过抑制 IκB 的磷酸化来降低 NF-κB 的活化，进而抑制 *IL*-1β、*TNF*-α等 mRNA 的表达，降低炎症反应。然而，并不是所有的益生菌都能够抑制 NF-κB 活化，Matsuguchi 等[31]研究发现存在一些益生菌如乳酸杆菌 YIT9029 和发酵乳杆菌 YIT0159 不但不能够抑制 NF-κB 的活化，反而对 NF-κB 有刺激作用，进而分泌 TNF-α加重炎症反应。

5 小 结

近年来关于 TLR、NF-κB 以及 TLR-NF-κB 信号通路的研究已经非常深入，TLR-NF-κB 信号通路对动物机体炎症的产生有非常重要的作用，对于 TLR-NF-κB 信号通路的阻断策略也引起生命科学以及医学界研究人员的高度重视。市面上已经有许多 NF-κB 的抑制剂，但是一般会伴有不明的副作用，特异性差，无法对疾病进行有效的治疗。益生菌作为饲料添加剂已经有非常多的应用，除了其增加肠道菌群丰度、改善肠道健康和提高免疫力的作用外，有大量研究表明特定的益生菌可以作为 TLR-NF-κB 信号通路的抑制剂，有效治疗炎症疾病。但是益生菌对 TLR-NF-κB 信号通路具体的抑制机制还不甚明确，而且益生菌对 TLR-NF-κB 信号通路抑制存在特异性。在以后的研究工作中，可以着重研究益生菌对 TLR-NF-κB 信号通路的抑制机理，以及不同益生菌对 TLR-NF-κB 信号通路抑制效果。

参考文献：

[1] COLLINS S M,BERCIK P.The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease[J].Gastroenterology,2009,136(6):2003–2014.

[2] FERNANDEZ M F,BORIS S,BARBES C.Probiotic properties of human lactobacilli strains to be used in the gastrointestinal tract[J].Journal of Applied Microbiology,2003,94(3):449–455.

[3] MOAYYEDI P,FORD A C,TALLEY N J,et al.The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome:a systematic review[J].Gut,2010,59(3):325–332.

[4] ADEREM A,ULEVITCH R J.Toll-like receptors in the induction of the innate immune response[J].Nature,2000,406(6797):782–788.

[5] 陈浩,杨庆利,韦平.禽类 Toll 样受体的分子进化与作用机制研究进展[J].中国家禽,2010,32(16):41–45.

[6] DALMASSO G,LOUBAT A,DAHAN S,et al.*Saccharomyces boulardii* prevents TNF-α-induced apoptosis in EHEC-infected T84 cells[J].Research in Microbiology,2006,157(5):456–461.

[7] FRICK J S,FINK K,KAHL F,et al.Identification of commensal bacterial strains that modulate *Yersinia enterocolitica* and dextran sodium sulfate-induced inflammatory responses:implications for the development of probiotics[J].Infection and Immunity,2007,75(7):3490–3497.

[8] WEIH D S,YILMAZ Z B,WEIH F.Essential role of RelB in germinal center and marginal zone formation and proper expression of homing chemokines[J].The Journal of Immunology,2001,167(4):1909–1919.

[9] CAAMAÑO J,HUNTER C A.NF-κB family of transcription factors:central regulators of innate and adaptive immune functions[J].Clinical Microbiology Reviews,2002,15(3):414–429.

[10] SMALE S T.Hierarchies of NF-κB target-gene regulation[J].Nature Immunology,2011,12(8):689–694.

[11] BALTIMORE D.NF-κB is 25[J].Nature Immunology,2011,12(8):683–695.

[12] OECKINGHAUS A,HAYDEN M S,GHOSH S.Crosstalk in NF-κB signaling pathways[J].Nature Immunology,2011,12(8):695–708.

[13] MEDZHITOV R.Origin and physiological roles of inflammation[J].Nature,2008,454(7203):428–435.

[14] 全佳慧,姜宁,张爱忠,等.Toll 样受体及其对肠黏膜免疫的调节作用[J].动物营养学报,2016,28(1):43–49.

[15] GÜNZEL D,AMASHEH S,PFAFFENBACH S,et al.Claudin-16 affects transcellular Cl^- secretion in MDCK cells[J].Journal of Physiology,2009,587(15):3777–3793.

[16] LUIZ D P,JÚNIOR C D S,BONETTI A M,et al.Tollip or not Tollip:what are the evolving questions behind it?[J].PLoS One,2014,9(5):e97219.

[17] FU Y H,LIU B,FENG X S,et al.Lipopolysaccharide increases Toll-like receptor 4 and downstream Toll-like receptor signaling molecules expression in bovine endometrial epithelial cells[J].Veterinary Immunology and Immunopathology,2013,151(1/2):20–27.

[18] HOU J,RENIGUNTA A,KONRAD M,et al.Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex[J].Journal of Clinical Investigation,2008,118(2):619–628.

[19] 李少慧.乳酸杆菌对细胞因子及 TLR-NF-κB 途径的调节作用研究[D].硕士学位论文.哈尔滨:哈尔滨工业大学,2015.

[20] JIANG Y J,LÜ X N,MAN C X,et al.*Lactobacillus acidophilus* induces cytokine and chemokine production via NF-κB and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways in intestinal epithelial cells[J].Clinical and Vaccine Immunology,2012,19(4):603–608.

[21] JANG S E,HYAM S R,HAN M J,et al.*Lactobacillus brevis* G-101 ameliorates colitis in mice by inhibiting NF-κB,MAPK and AKT pathways and by polarizing M1 macrophages to M2-like macrophages[J].Journal of Applied Microbiology,2013,115(3):888–896.

[22] MATSUMOTO S,HARA T,HORI T,et al.Probiotic *Lactobacillus*-induced improvement in murine chronic inflammatory bowel disease is associated with the down-regulation of pro-inflammatory cytokines in lamina

propria mononuclear cells[J].Clinical & Experimental Immunology,2010,140(3):417–426.

[23] TAKEDA K,SUZUKI T,SHIMADA S I,et al.Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota[J].Clinical & Experimental Immunology,2010,146(1):109–115.

[24] WANG B,LI J J,CHEN J,et al.Effect of live *Lactobacillus plantarum* L2 on TNF-α-induced MCP-1 production in Caco-2 cells[J].International Journal of Food Microbiology,2010,142(1/2):237–241.

[25] SOKOL H,PIGNEUR B,WATTERLOT L,et al.*Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2008,105(43):16731–16736.

[26] 刘明超.奶牛子宫内膜炎早期诊断及益生菌抗大肠杆菌诱导的子宫内膜上皮细胞炎性损伤作用机理[D].博士学位论文.北京:中国农业大学,2017.

[27] MIHAI S,NIMMERJAHN F.The role of Fc receptors and complement in autoimmunity[J].Autoimmunity Reviews,2013,12(6):657–660.

[28] 徐敏,赵莉,杜金城,等.益生菌混合物通过抑制 NF-κB 信号通路发挥抗溃疡性结肠炎功效的研究[J].食品工业科技,2016,37(17):348–351,365.

[29] ZHANG L Y,Li N,CAICEDO R,et al.Alive and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor-α-induced interleukin-8 production in Caco-2 cells[J].The Journal of Nutrition,2005,135(7):1752–1766.

[30] LEE H S,HAN S Y,BAE E A,et al.Lactic acid bacteria inhibit proinflammatory cytokine expression and bacterial glycosaminoglycan degradation activity in dextran sulfate sodium-induced colitic mice[J].International Immunopharmacology,2008,8(4):574–580.

[31] MATSUGUCHI T,TAKAGI A,MATSUZAKI T,et al.Lipoteichoic acids from *Lactobacillus* strains elicit strong tumor necrosis factor alpha-inducing activities in macrophages through Toll-like receptor 2[J].Clinical & Diagnostic Laboratory Immunology,2003,10(2):259–266.

Research Progress in Regulation of Toll-like Receptor-Nuclear Factor-κB Signaling Pathway by Probiotics

NIE Lian ZHANG Aizhong* JIANG Ning YANG Zhuonina

（*College of Animal Science and Veterinary Medicine*, *Heilongjiang Bayi Agricultural University*, *Daqing* 163319, *China*）

Abstract: Toll-like receptor (TLR) is the main pattern recognition receptor for host cells to identify various

pathogenic microorganisms. Nuclear factor-κB (NF-κB) is the hub of downstream signaling pathway of TLR, and TLR-NF-κB signaling pathway exists in almost all cells. When cells are stimulated, the TLR-NF-κB signaling pathway is stimulated which leads to inflammation, immunity and many pathological reactions. Probiotics can enhance immunity, enrich intestine beneficial bacteria and inhibit the production of inflammatory factors in the intestinal diseases. Some specific probiotics can regulate the TLR-NF-κB signaling pathway to regulate the expression of inflammatory factors and improve the intestinal mucosa inflammation. In this paper, the main structural functions of TLR and NF-κB, TLR-NF-κB signaling pathway, and the regulation mechanisms of probiotics on TLR-NF-κB signaling pathway were reviewed which provided a new idea for further study on the role of probiotics in the host organism.

Key words: Toll-like receptor; nuclear factor-κB; Toll-like receptor-nuclear factor-κB signaling pathway; probiotics; inflammatory factors

*Corresponding author, professor, E-mail: aizhzhang@sina.com
（责任编辑　田艳明）